Ultramorphometrische Untersuchungen über den Einfluß von Geschlechtshormonen auf die Ratten-Nebennierenrinde

Hans Scherrer

1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547302_0001

Aus dem Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes

Direktor: Professor Dr.med.G.Dhom

Ultramorphometrische Untersuchungen über den Einfluß von Geschlechtshormonen auf die Ratten-Nebennierenrinde

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde

der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1974

vorgelegt von

HANS SCHERRER

geb. am 6.8.1948 in Altenstadt/Iller

Dekan: Professor Dr. med. G. A. Jutzler

Referenten: Professor Dr. med. E. Mäusle
Professor Dr. med. K. H. Booz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde
abgelegt am: 4.12.1974.....

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

M E I N E N L I E B E N E L T E R N

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	Einleitung	Seite 2
2.	Material und Methodik	2
3.	Morphometrische Auswertung	3
4.	Ergebnisse	5
4.1	Ergebnisse der Primärparameter	5
4.2	Ergebnisse der Sekundärparameter	7
4.3	Tabellen zu den Ergebnissen	9
5.	Besprechung	11
6.	Zusammenfassung	17
7.	Literaturverzeichnis	18
8.	Lebenslauf	23

1. Einleitung:

Der Metabolismus der Nebennierenrinden-Steroide wird von den Sexualhormonen beeinflußt (KITAY et al. 1971, SCHRIEFERS et al. 1971). Über das quantitative Ausmaß des für diese Funktionsunterschiede notwendigen Strukturwandels in der Nebennierenrindenzelle sollen die vorliegenden ultramorphometrischen Untersuchungen Auskunft geben. Sie versuchen erstmals, an den funktionsspezifischen Zellkompartimenten der Nebennierenrinde der Ratte Geschlechtsunterschiede, Zyklusdifferenzen und Kastrationsfolgen zu quantifizieren.

2. Material und Methodik:

20 Sprague-Dawley-Ratten (Inzuchtstamm der Süddeutschen Tierzuchtfarm H. Voss, Tuttlingen, 8 Wochen alte Tiere, Raumtemperatur und Tag-Nacht-Rhythmus konstant, Altromin-Preßfutter und Wasser ad libitum, Tötungszeit März, 9.00 Uhr a. m.) werden in 5 Gruppen eingeteilt:

4 männliche Tiere,

4 weibliche Tiere im Östrus (Zyklusbestimmung durch zytologische Beurteilung der Scheidenepithelien),

4 weibliche Tiere im Diöstrus,

4 weibliche Kastraten (Kastration am 4. Lebenstag),

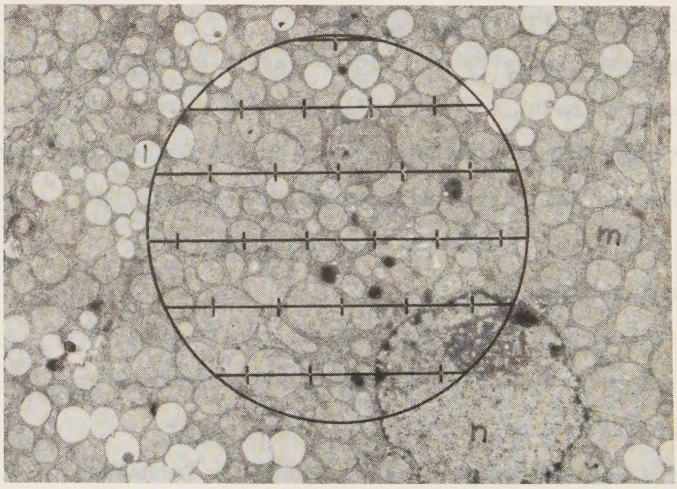
4 Männliche Kastraten (Kastration am 4. Lebenstag).

Tötung der Tiere durch Nackenschlag. Immersionsfixation in Phosphat gepuffertem (pH 7,4) Glutaraldehyd 6,25 %.

Nachfixation mit OsO_4 1 %-ig. Araldit-Einbettung. 450 - 800 Å dicke Ultradünnschnitte (Ultramicrotom Reichert OMU_2), Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat. Elektronenmikroskop Zeiss EM 9 S 2. Semidünnschnitte 0,5 u, gefärbt mit Methylenblau (Unna).

3. Morphometrische Auswertung:

In Anlehnung an ROHR (1971) werden drei verschiedene Vergrößerungsstufen gewählt und mit einem Kreisraster aus 25 asymmetrisch im Kreis angeordneten Punkten entsprechend dem Integrationsokular Zeiss I nach dem random-sampling-Prinzip ausgewertet (Abbildung).



Abbildungslegende:

Fasciculatazelle eines 8 Wochen alten neonatal kastrierten Rattenmännchens mit eingeblendetem Kreisraster. Vergrößerung 5 760-fach. n = Zellkern; m = Mitochondrium; l = Liposom.

Pro Tier werden 10 Bildausschnitte aus der äußeren Zona fasciculata pro Vergrößerungsstufe ausgezählt. Folgende Zellkompartimente werden erfaßt:

1. Bei 400-facher Vergrößerung (Semidünnschnitt) Kern, Cytoplasma, Liposomen und Interstitium.
2. Bei 5 760-facher Vergrößerung Kern, Mitochondrien, Liposomen und Cytoplasma ohne Liposomen und Mitochondrien.
3. Bei 30 400-facher Vergrößerung Kern, Mitochondrien, glattes endoplasmatisches Reticulum (SER), Lysosomen, Golgi Areal, Cytoplasma ohne Organellen und Interstitium.

Die Anzahl der Treffer über den einzelnen Kompartimenten pro Bild werden in eine OLIVETTI P 602 eingegeben. Mittels eines geeigneten Programmes (ROHR, unveröffentlicht) werden daraus die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Volumendichten V_v (die von dem jeweiligen Zellkompartiment eingenommenen prozentualen Anteile am Einheitsvolumen, das über der Rasterfläche berechnet wird) in % x 10^{-2} als Primärparameter sowie Standardabweichung (sd) und Standardfehler (se) für das jeweilige Tier ermittelt. Die einzelnen Tiere und Tiergruppen werden mit dem Student-T-Test untereinander verglichen. Zur Ermittlung der numerischen Dichten N_v (Anzahl der jeweils ausgezählten Zellorganellen im Einheitsvolumen) werden innerhalb des Kreisrasters bei 400-facher Vergrößerung die Kerne und bei 5 760-facher Vergrößerung die Mitochondrien und Liposomen ausgezählt. Sie werden in die von

WEIBEL und GOMEZ (1962) entwickelte Formel eingesetzt

$$N_v = \frac{K}{\beta} \sqrt{\frac{N_a}{V_v}}$$

Faktor K für Größe und Größenverteilung = 1,03 (WEIBEL 1967)

Faktor ß für Form = 1,113, berechnet an den von MÄUSLE und FRÖHLKE (1971) angegebenen Werten für X- und Y-Achse der Mitochondrien.

Die Berechnung der Sekundärparameter erfolgt über eine OLIVETTI P 102 unter Verwendung der für jede Tiergruppe errechneten Korrekturfaktoren, die zur Umrechnung der Werte der einzelnen Vergrößerungsstufen auf Effektivwerte nötig sind (ROHR 1971). Die erhaltenen Werte aus den Einheitsvolumina werden auf Absolutwerte umgerechnet.

4. Ergebnisse:

4.1 Primärparameter (Tabelle 1). Signifikante Unterschiede ($p = 0,05 - 0,001$) liegen nur bei Kern, Mitochondrien, Liposomen und Hyaloplasma vor, während sich bei Interstitium, Lysosomen, Golgi Areal und glattem endoplasmatischem Reticulum keine signifikanten Unterschiede herausstellen.

Beim Vergleich von Männchen und Weibchen im Diöstrus weisen die Männchen eine signifikant höhere Kerndichte bei gleichzeitig höherem Volumenanteil der Kerne im Einheitsvolumen auf. Daraus läßt sich die Vergrößerung der Einzelzelle beim Weibchen ablesen durch eine gegenüber dem Kern relativ stärkere Cytoplasmavermehrung. Weiterhin sind beim Männchen eine größere Mitochondrienzahl, ein höherer Hyaloplasmaanteil und eine niedrigere Liposomendichte im Einheitsvolumen anzutreffen.

Weibchen im Östrus grenzen sich von den Diöstrus-Tieren ab durch ein niedrigeres Mitochondrienvolumen bei höherem Hyaloplasmaanteil.

Weibliche Kastraten unterscheiden sich von den Weibchen nur durch das niedrigere Mitochondrienvolumen der Östrus-Tiere. Gegenüber männlichen Kastraten ist die Zahl der Liposomen der weiblichen Kastraten geringer.

Männliche Kastraten zeigen gegenüber Männchen eine geringere Kerndichte. Die Zahl ihrer Fett-Tröpfchen ist auf gut das Doppelte erhöht. Von Weibchen unterscheiden sie sich durch die höhere Kerndichte und das größere Mitochondrienvolumen der Östrus-Tiere.

4.2 Sekundärparameter (Tabelle 2): Vergleicht man die Männchen mit den Weibchen im Diöstrus, so haben die Männchen eine kleinere Einzelzelle mit einem größeren Kern. Die Mitochondrien sind kleiner, so daß bei einer nahezu gleichen Mitochondrienzahl ein geringeres Mitochondrien-Gesamtvolumen resultiert. Die Liposomen hingegen sind größer trotz Abnahme des Lipoidgehaltes der Zelle. Bei annähernd gleichem Hyaloplasmaanteil besitzt die Einzelzelle des Männchens weniger glattes endoplasmatisches Reticulum.

Weibchen im Östrus besitzen gegenüber Weibchen im Diöstrus eine größere Einzelzelle mit einem größeren Kern. Sie besitzen mehr endoplasmatisches Reticulum und Hyaloplasma. Die Fett-Tröpfchen sind geringfügig in der Zahl und größenmäßig reduziert. Auffallenderweise ist das Mitochondrienvolumen pro Zelle und das durchschnittliche Einzelvolumen der Mitochondrien geringer. Allerdings ist im Östrus die Zahl der Mitochondrien pro Zelle höher.

Weibliche Kastraten weisen gegenüber männlichen Kastraten etwas kleinere Zellen mit kleineren Kernen, weniger glattem endoplasmatischen Reticulum und Hyaloplasma auf. Das Mitochondrienvolumen ist bei ihnen durch die zahlenmäßige Reduktion der annähernd gleich großen Mitochondrien vermindert. Sie besitzen einen höheren Lipoidanteil bei gleichzeitiger Vermehrung und Vergrößerung der Liposomen.

Gegenüber Männchen besitzen männliche Kastraten eine größere Einzelzelle mit einem größeren Kern. Bei den Mitochondrien sind Anzahl, Einzel- und Gesamtvolumen höher. Durch starke zahlenmäßige Vermehrung ist trotz Abnahme des Einzelvolumens der Liposomen der Lipoidgehalt pro Zelle größer. Weiterhin nehmen glattes endoplasmatisches Reticulum und Hyaloplasma zu.

Weibchen im Östrus unterscheiden sich von weiblichen Kastraten durch eine größere Einzelzelle mit größerem Kern und mehr glattem endoplasmatischem Reticulum. Auch Mitochondrien-Gesamtvolumen und Mitochondrienzahl pro Zelle sind höher. Das Gesamtvolumen der Liposomen und der Einzelvolumen nehmen ab bei fast gleichbleibender Liposomenzahl. Der Hyaloplasmaanteil ist bei Östrus-Tieren erhöht.

Von den Diöstrus-Tieren unterscheiden sich die weiblichen Kastraten nur gering. Zellgröße, glattes endoplasmatisches Reticulum und Hyaloplasma sind annähernd gleich. Kerngröße, Einzel- und Gesamtvolumen der Mitochondrien sind bei ihnen geringer. Der Lipoidgehalt ist erhöht.

4.3 Tabellen zu den Ergebnissen

Tabelle 1: Primärparameter

Kompartiment	Dim.	Vergr. stufe	Symbol	♂	♀ (Diöstrus)	♀ (Östrus)	♀ kastriert	♂ kastriert
Kern	Volumen	1	V_{VN}	0,123	0,073[1]	0,082[1]	0,057[1]	0,09
	Anzahl	1	N_{VN}	164,5	113,5[1]	104,8[1]	106,9[1]	113,2[1,3]
Mitochondrien	Volumen	2	V_{VM}	0,281	0,323[3]	0,245	0,290[3]	0,291[3]
	Anzahl	2	N_{VM}	52,2	44,9[1]	44,5[1]	46,0	47,0
Liposomen	Volumen	2	V_{VL}	0,08	0,100	0,095	0,097	0,125
	Anzahl	2	N_{VL}	7,55	18,8[1]	15,08[1]	12,55	15,6[1,4]
SER	Volumen	3	V_{VSER}	0,143	0,117	0,145	0,127	0,114
Golgi-Areal	Volumen	3	V_{VG}	0,004	-	-	0,007	0,007
Lysosomen	Volumen	3	V_{VLYS}	0,005	0,002	0,006	0,005	0,006
Hyaloplasma	Volumen	3	$V_{VC'''}$	0,288	0,189[1]	0,265[2]	0,221	0,219
Interstitium	Volumen	1	V_{VI}	0,013	0,018	0,021	0,085	0,022

Signifikanzen sind durch Exponenten gekennzeichnet:
signifikanter Unterschied gegenüber Männchen = 1, Weibchen im Diöstrus = 2, Weibchen im Östrus = 3, Weibchen kastriert = 4, Männchen kastriert = 5.

Symbole der Primärparameter: V_V = Volumendichte, N_V = numerische Dichte.

Zellkompartimente sind durch Zusatzbuchstaben bezeichnet:
N = Nucleus, M = Mitochondrien, L = Liposomen, SER = glattes endoplasmatisches Reticulum, G = GolgiAreal, LYS = Lysosomen, C''' = Hyaloplasma, I = Interstitium.

Tabelle 2: Sekundärparameter (Absolutwerte in u^3)

Parameter	Definition	♂	♀ (Diöstrus)	♀ (Östrus)	♀ kastriert	♂ kastriert
Einzelzellvolumen	$\frac{1 - V_{VI}}{N_{VN}}$	1607	2076	2442	2146	2349
Kern-Vol./Zelle	V_{VN}/N_{VN}	191,6	152,8	204,9	115,3	210,0
Mitochond.-Vol./Zelle	V_{VM}/N_{VN}	551,9	828,2	765,6	700,2	831,0
Mitochond.-Zahl/Zelle	N_{VM}/N_{VN}	657	631	882	657	801
Mitochond.-Einzelvol.	V_{VM}/N_{VM}	0,82	1,31	0,86	1,07	1,03
Liposomen-Vol./Zelle	V_{VL}/V_{VN}	194,7	370,5	357,4	576,6	450,4
Liposomenzahl/Zelle	N_{VL}/N_{VN}	46	190	181	179	153
Liposomen-Einzelvol.	V_{VL}/N_{VL}	4,12	1,42	1,21	3,21	2,92
SER-Vol./Zelle	V_{VSER}/N_{VN}	222,1	276,8	396,8	275,4	294,0
Hyaloplasma-Vol./Zelle	$V_{VC'''}/N_{VN}$	447,4	447,1	727,2	479,3	564,7
Mitochond.-Zahl/Liposomen	N_{VM}/N_{VL}	14,2	3,3	4,8	3,5	5,2

5. Besprechung:

Aktivitätsunterschiede biologischer Funktionen setzen eine quantitative Änderung oder Anpassung der funktionsspezifischen Strukturen voraus. Bei den geringen quantitativen Aktivitätsschwankungen in physiologischen Bereichen können die zu erwartenden quantitativen Strukturunterschiede erst mit Hilfe der Morphometrie aufgedeckt werden. In der Ultramorphometrie besteht aber die Schwierigkeit der Erfassung eines repräsentativen Querschnittes bei hoher Auflösung. Durch die Auswertung verschiedener Vergrößerungsstufen und die Einführung von Korrekturfaktoren lassen sich nach der Methode von ROHR et al. (1971) jedoch Werte errechnen, die sowohl hohe Auflösung und repräsentativen Querschnitt berücksichtigen. Es bleiben aber stets nur an Absolutwerte approximierte Relativwerte (PLATTNER 1973), die lediglich innerhalb völlig gleichartiger Versuchsanordnungen exakt vergleichbar sind. Dies zeigt auch die Streubreite der in der Literatur mitgeteilten morphometrischen Daten über die Nebenniere (NUSSDORFER 1970 a und b, SEKYJAMA 1972, ROHR und EICHENSBERGER 1974), in die sich unsere Ergebnisse größenordnungsmäßig durchaus einpassen lassen. Die Differenzen dürften auf unterschiedlichen Präparationsmethoden, stereologischen Verfahren und dem jeweils benützten Tiermaterial beruhen.

Bei unseren Untersuchungen ergeben sich bei den Primärparametern signifikante Unterschiede bei den Volumendichten der Kerne, Lipoide und Mitochondrien. Männchen und

kastrierte Weibchen unterscheiden sich von den jeweils anderen Gruppen signifikant. Bei dem zuverlässigsten funktionsspezifischen Parameter für die Zellaktivität, dem glatten endoplasmatischen Reticulum (NUSSDORFER 1970 a), lassen sich jedoch keine Differenzen aufdecken. Dies spiegelt die Problematik der Volumendichte wider, die die Einzelzelle nicht berücksichtigt. In der Ultramorphometrie liegt das Interesse jedoch gerade bei dem Aktivitätszustand der Einzelzelle. Wenn deshalb die numerischen Dichten hinzugezogen werden, um die Anteile der einzelnen Zellkompartimente in der Einzelzelle und die Größe der einzelnen Organellen zu bestimmen, dann müssen Sekundärparameter gebildet werden. Bei den Sekundärparametern ist allerdings in Kauf zu nehmen, daß für sie noch keine einwandfreien Verfahren zur Signifikanzberechnung bekannt sind. Trotzdem ergeben sie jedoch zumindest Hinweise auf einen funktionsabhängigen Strukturwandel der Nebennierenrinde, der sich in seinem Umfang bei der einfachen Betrachtung des elektronenmikroskopischen Bildes nicht abschätzen läßt.

Die Sekundärparameter von Männchen und Weibchen im Diöstrus bestätigen die früher von uns beschriebenen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren: Das Weibchen zeigt eine hypertrophe Zelle (DHOM et al. 1971), durchschnittlich größere Mitochondrien (MÄUSLE und FRÖHLKE 1971) und eine stärkere Aufteilung des höheren Lipoidgehaltes in

zahlreichere kleinere Liposomen (MÄUSLE 1971). Darüber hinaus ergibt sich, daß die Einzelzellen der Weibchen im Diöstrus gegenüber Männchen ein höheres Mitochondrien-Gesamtvolumen bei annähernd gleicher Mitochondrienzahl aufweisen und daß sie mehr glattes endoplasmatisches Reticulum besitzen. Die gefundenen Meßwerte aller bekannten funktionsspezifischen Zellkompartimente stellen das morphologische Äquivalent für die biochemisch schon lange bekannten Geschlechtsunterschiede der Nebennierenrindenfunktion der Ratte dar (GLENNISTER und YATES 1961, KITAY et al. 1961, CRITCHLOW et al. 1963, SKELTON und BERNARDIS 1966, KRAUS et al. 1967). Die Ursache dieses sich mit der Geschlechtsreife heranbildenden Geschlechtsdimorphismus liegt in dem von Sexualhormonen abhängigen Steroid-Stoffwechsel der Leber und der Nebennierenrinde (GLENNISTER und YATES 1961, KITAY 1961, KITAY et al. 1971, SCHRIEFERS et al. 1971).

Bei der Ratte ist das Nebennierenrindengewicht im Östrus höher als in allen anderen Zyklusphasen (ANDERSEN und KENNEDY 1932). Während die rein qualitative elektronenmikroskopische Betrachtung der Nebennierenrindenzellen von Weibchen im Östrus und Diöstrus (MÄUSLE 1971) keine Differenz erbrachte, deckt nun die Morphometrie erstmals eindeutige cyclusabhängige Unterschiede innerhalb der Zelle auf. Die Weibchen im Östrus besitzen relativ hypertrophe Nebennierenrindenzellen mit vermehrtem glattem endo-

plasmatischem Reticulum, während der Lipoidgehalt gering abnimmt. Diese Befunde passen gut zu der östrusabhängigen Änderung des Corticosterongehaltes im Nebennierenvenenblut bei Ratten unter Äthernarkose, der sich vom Diöstrus bis zum Östrus fast verdoppelt, wobei die Höchstwerte allerdings bereits im Proöstrus gefunden werden (DEAN et al. 1959). Die im Östrus bereits nachlassende Zellaktivität führt zu einer Abnahme des Mitochondrien-Gesamtvolumens pro Zelle. Dies könnte mit einer ebenfalls einsetzenden Schrumpfung der Mitochondrien erklärt werden, die zahlenmäßig im Östrus noch deutlich vermehrt sind. Eine Abnahme des Mitochondrienvolumens in funktionell ruhiggestellten Nebennieren ist bereits von NUSSDORFER (1970 b) morphometrisch erfaßt worden.

Bei den weiblichen Kastraten ist das Kernvolumen pro Zelle gegenüber Weibchen im Östrus stark vermindert. Ebenso sind das glatte endoplasmatische Reticulum, das Mitochondrien-Gesamtvolumen und der Hydratationszustand des Hyaloplasmas reduziert. Gegenüber den Tieren im Diöstrus sind die Differenzen erwartungsgemäß gering. Das Lipoidmuster wird bei den weiblichen Kastraten ebenfalls umgestellt, wobei die höhere Reserve an Hormonvorläufern in den weniger aktiven Zellen der kastrierten Weibchen durch eine Vergrößerung der einzelnen Liposomen und nicht durch deren zahlenmäßige Vermehrung erfolgt. Eine völlige Angleichung an das Lipoidverteilungsmuster normaler Männ-

chen wird allerdings nicht erreicht. Biochemisch entspricht diesen morphologischen Veränderungen eine Minderung des RNS-Gehaltes der Nebennierenrinde (KITAY 1963) bei verminderter endogener ACTH-Sekretion (COYNE und KITAY 1969).

Beim Männchen führt die Kastration im Gegensatz zum Weibchen zu verstärkter Stimulation der Nebennierenrinde: Bereits lichtmikroskopisch nähert sich das morphologische Bild der männlichen Kastraten dem weiblicher Tiere, wobei sich insbesondere das Lipoidmuster den Weibchen angleicht (von SEEBACH et al. 1971). Die vermehrte Stimulation drückt sich ultramorphometrisch darüber hinaus in der Zunahme des glatten endoplasmatischen Reticulums und des Einzelvolumens der Mitochondrien aus. Gleichzeitig sind die Lipoide feintropfiger verteilt, wobei die vergrößerte Oberfläche der Lipoidtropfen ihre Aktivierung und damit die Steroidbiosynthese möglicherweise erleichtert. Die Ursache dieser morphometrischen Veränderungen nach Kastration liegt vor allem in der Ausschaltung der hemmenden Wirkung des Testosterons auf die Delta-4,5-Alpha-Hydrogenase der Leber (SCHRIEFERS et al. 1971, SCHNEIDER et al. 1971, COLBY et al. 1973) und die 5-Alpha-Reduktase der Nebennierenrinde (COLBY und KITAY 1972), die zu einer Verkürzung der Halbwertszeit des Corticosterons führt bzw. bei der Steroidsynthese zu einer Verschiebung der Relation Corticosteron: Gesamtsteroide

zu Ungunsten des Corticosterons (KITAY et al. 1971). Darüber hinaus steigt die ACTH-Sekretion nach praepuberaler Orchiektomie unabhängig vom Steroid-feedback-Mechanismus oder der Beeinflussung der 5-Alpha-Reduktase der Nebennierenrinde durch eine gesteigerte Empfindlichkeit der Hypophyse gegenüber CRF (COYNE und KITAY 1971).

Vergleicht man schließlich kastrierte männliche und weibliche Ratten miteinander, so lassen die relative Zellhypertrophie mit Kernödem, Zunahme des glatten endoplasmatischen Reticulums und des Mitochondrienvolumens auf eine verstärkte Nebennierenfunktion bei männlichen Kastraten schließen. Unsere Befunde nach Kastration am 4. Lebenstag könnten darauf hinweisen, daß bereits innerhalb der ersten 4 Tage eine bleibende unterschiedliche Prägung der neuralen Steuerungszentren stattfindet. Hierfür spricht auch, daß die einmalige Östradiolbenzoatinjektion den späteren Steroidmetabolismus der Leber stärker beeinflußt, wenn sie am 2. und nicht erst am 4. Lebenstag erfolgt (SCHRIEFERS et al. 1972).

6. Zusammenfassung:

Ultramorphometrisch wurde nach dem Verfahren von ROHR et al. (1971) die äußere Zona fasciculata von Sprague-Dawley-Ratten bei 5 Gruppen zu je 4 Tieren verglichen: Männchen, Weibchen im Diöstrus, Weibchen im Östrus, männliche und weibliche Kastraten (Kastration am 4. Lebenstag).

Die Nebennierenrindenzellen der äußeren Fasciculata sind bei Weibchen gegenüber denen normaler Männchen hypertroph: Weibchen im Diöstrus zeigen gegenüber Männchen größere Einzelzellen mit größerem Kern, vermehrtem glattem endoplasmatischem Reticulum, erhöhten Mitochondrieneinzel- und -gesamtvolumina sowie einem höherem Lipoidgehalt bei stärkerer Dispersion der Liposomen. Dieselben funktionsspezifischen Strukturen nehmen bei den Weibchen im Östrus noch weiter zu. Die Kastration der Weibchen am 4. Lebenstag führt zu einer Reduktion der funktionsspezifischen morphometrischen Parameter unter die Werte der Diöstrus-Tiere. Männliche Kastraten gleichen die Werte ihrer funktionsspezifischen Strukturen weitgehend den Weibchen im Diöstrus an. Nach Kastration am 4. Lebenstag zeigen weibliche Tiere somit etwas niedrigere morphometrische Parameter in der äußeren Zona fasciculata als die männlichen Kastraten.

7. Literaturverzeichnis:

1. ANDERSEN, D.H., KENNEDY, H.S.: Studies on physiology and reproduction; changes in adrenal gland of female rat associated with oestrus cycle. J. Physiol. 76, 247-260 (1932)

2. COLBY, H.D., KITAY, J.I.: Interaction of Testosterone and ACTH in the regulation of the adrenal corticosterone in the male rat. Endorinology 91, 1247-1252 (1972)

3. COLBY, H.D., GASKIN, J.H., KITAY, J.I.: Requirement of the pituitary gland for gonadal hormone effects on hepatic corticosteroid metabolism in rats and hamsters. Endocrinology 92, 769-774 (1973)

4. COYNE, M.D., KITAY, J.I.: Effect of ovariectomy on pituitary secretion of ACTH. Endocrinology 85, 1097-1107 (1969)

5. COYNE, M.D., KITAY, J.I.: Effect of orchiectomy on pituitary secretion of ACTH. Endocrinology 89, 1024-1028 (1971)

6. CRITCHLOW, V., LIEBELT, R.A., BAR-SELA, M., MOUNTCASTLE, W., LIPSCOMB, H.S.: Sex difference in resting pituitary-adrenal function in the rat. Amer. J. Physiol. 205, 807-815 (1963)

7. DEAN, F.D., COLE, P.M., CHESTER, J.I.: Relative rats of corticosterone secretion in intact and gonadectomized male and female rats. J. Endocr. 18, iii-iv (1959)

8. DHOM, G., V. SEEBACH, H.B., STEPHAN, G.: Der Geschlechtsdimorphismus der Nebenniere der Ratte, lichtmikroskopische und histochemische Untersuchungen. Z. Zellforsch. 116, 119-135 (1971)

9. GLENISTER, D.W., YATES, F.E.: Sex difference in the rate of disappearance of corticosterone-4-C^{14} from plasma of intact rats: Further evidence for the influence of hepatic A-4-steroid hydrogenase activity of adrenal cortical function. Endocrinology 68, 747-758 (1961)

10. KITAY, J.I., COYNE, M.D., SWYGERT, N.H., GAINES, K.E.: Effects of gonadal hormones and ACTH on the nature and rates of secretion of adrenocortical steroids by the rat. Endocrinology 89, 565-570 (1971)

11. KITAY, J.I.: Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. Endocrinology 68, 818-824 (1961)

12. KITAY, J.I.: Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement. Endocrinology 73, 253-260 (1963)

13. KRAUS, M., KRECEK, J., POPP, M.: The development of corticosterone production by the adrenal gland in normally and prematurely weaned rats. Physiol. bohemoslow. 16, 120-127 (1967)

14. MÄUSLE, E., FRÖHLKE, M.: Geschlechtsabhängige Größenunterschiede der Mitochondrien in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde der Ratte. Experientia (Basel) 27, 700 (1971)

15. MÄUSLE, E.: Geschlechtsunterschiede in der Ultrastruktur der Nebennierenrinde der Ratte. Z. Zellforsch. 116, 136-150 (1971)

16. NUSSDORFER, G.G.: Correlated morphometric and autoradiographic studies of the effect of corticosterone and adrenocortical cells of intact and hypophysectomized ACTH-treated rats. Z. Zellforsch. 111, 90-105 (1970 b)

17. NUSSDORFER, G.G.: Effects of corticosteroid hormone on the smooth endoplasmic reticulum of rat adrenocortical cells. Z. Zellforsch. 106, 143-154 (1970 a)

18. PLATTNER, H.: Quantitative Struktur-Funktions-Relation an Biomembranen. Progr. Histochem. Cytochem., Vol. 5 No. 3 (1973)

19. ROHR, H.P., RIEDE, U.N., SANDOZ, P.: Quantitative Morphologie edit. Experimentelle Abteilung d. Institutes f. Pathologie der Universität Basel (1971)

20. ROHR, H.P., EICHENSBERGER, P.: in Vorbereitung 1974

21. SCHNEIDER, G., FRENCH, A., BULLOCK, L.P., WAYNE, B.C.: Absence of androgene stimulation of hepatic steroid-sulfatase in the female rat. Endocrinology 89, 308-319 (1971)

22. SCHRIEFERS, H., GHRAF, R., HOFF, H.G., OCKENFELS, H.: Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Entwicklung und Differenzierung der Aktivitätsmuster von Enzymen des Steroidhormon-Stoffwechsels in der Leber von Ratten zweier verschiedener Tierstämme. Hoppe Seylers Z. physiol. Chem. 352, 1363-1371 (1971)

23. SCHRIEFERS, H., GHRAF, B., HOFF, H.G., OCKENFELS, H.: Geschlechts- und altersabhängige Entwicklung der Aktivitätsmuster von Enzymen des Steroidhormon-Stoffwechsels in der Rattenleber nach neonatalem Eingriff in die sexuelle Differenzierung. Acta endocr. (Kbn) 69, 789-800 (1972)

24. V. SEEBACH, H.B., DHOM, G., KUBATSCH, B.: Growth and development of the adrenals in postnatally castrated rats. Acta endocr. (Kbn) suppl. 155 (1971) 155

25. SEKYJAMA, S., NAGASAMI, Y.: A study in the correlation between function and ultrastructure in the rat adrenal cortex. Act. Path. Jap. 22, 77-98 (1972)

26. SKELTON, F.R., BERNARDIS, L.L.: Effects of age, sex, hypophysectomy and gonadectomy on plasma corticosterone levels and adrenal weights following the administration of ACTH and stress. Experientia (Basel) 22, 551 (1966)

27. WEIBEL, E.R.: Stereological principles for morphometry in electrone-microscopic cytology. Int. Rev. Cytol. 26, 235-299 (1969)

28. WEIBEL, E.R., GOMEZ, D.M.: J. Appl. Physiol. 17, 343 (1962) zit. nach Weibel E.R.: Int. Rev. Cytol. 26, 235-299 (1969)

8. Lebenslauf:

Am 6.8.1948 wurde ich, Hans Scherrer, als Sohn des Arztes Dr.med.Hermann Scherrer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Sailer, in Altenstadt/Iller geboren.

1954 - 1958 Besuch der Volksschule Illertissen

1958 - 1967 Besuch des Kollegs der Schulbrüder, mathematisch-naturwissenschaftliches Gymnasium Illertissen, mit abschließender Reifeprüfung.

Wintersemester 1967/68 - Sommersemester 1968 Immatrikulation an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Wintersemester 1968/69, nach Erhalt einer Zulassung, Beginn des Medizinstudiums an der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes.

Juli 1969	naturwissenschaftliche Vorprüfung in Saarbrücken
April 1971	ärztliche Vorprüfung in Homburg/Saar
Frühjahr/Sommer 1974	ärztliche Prüfung (Staatsexamen) in Homburg/Saar

Die vorliegende Arbeit wurde von Oktober 1971 bis Februar 1974 unter der Anleitung von Herrn Professor Dr.med.E.Mäusle am Pathologischen Institut der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar durchgeführt.

Herrn Professor Dr.med.E.Mäusle danke ich in besonderer Weise für die Überlassung des Themas und das vertrauensvolle, menschliche Verhältnis, das stets ein erfolgreiches Arbeiten ermöglicht hat.

Danken möchte ich Frau B.Kubatsch und Frau S.Sigrist für ihre hervorragende Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche und der statistischen Berechnung der Ergebnisse

Ich danke Herrn Professor Dr.med.H.P.Rohr, Pathologisches Institut der Universität Basel/Schweiz, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung unserer Ergebnisse.

Eidesstattliche Erklärung:

Der Unterzeichner erklärt an Eides statt, daß er sich noch keiner früheren Doktorprüfung unterzogen hat, daß die als Dissertation vorgelegte Arbeit in keinem anderen Verfahren zur Erlangung der Doktorwürde vorgelegt worden ist, daß er die Arbeit selbständig verfaßt, keine als die von ihm angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den verwendeten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen kenntlich gemacht hat.

Homburg, den 25. Juli 1974

...Hans Scherrer....

(Hans Scherrer)